

帝京平成大学 大学院

学位論文の要旨

氏 名 興石 徹

博士論文題目

国内有害事象自発報告データベースを用いた薬剤投与に伴う嚥下障害に関する解析

要 旨

【背景】嚥下障害は栄養障害、内服困難につながり、さらに患者のQOLに大きく関わる問題であるため、予防するか早期に発見することが重要となる。嚥下障害とは、飲食物の咀嚼や嚥下が困難となる状態であり、その原因は口頭・咽頭・食道などの器質的な病変を伴うケースと神経筋疾患などに伴う生理学的な病態を有するケースに大別される。このような病態を有したケースに、骨格筋弛緩薬、抗精神病薬、抗認知症薬、催眠鎮静・抗不安薬などを投与すると嚥下障害を惹起することが知られている。これらの薬剤の中で、抗精神病薬は、必ずしも統合失調症だけに使用されるわけではなく、興奮の抑制にも使用され、臨床現場では頻用されている。抗精神病薬による嚥下動作への影響は、さまざまな受容体への作用により発症すると考えられている。 D_2 受容体遮断作用は、錐体外路障害により嚥下運動を抑制する。 H_1 受容体遮断作用・ α_1 受容体遮断作用は、鎮静作用により随意的な筋運動のコントロールを弱める。 $5HT_{2A}$ 受容体遮断作用は、 D_2 受容体遮断作用による錐体外路障害作用を軽減する。ムスカリン(M_1 、 M_3)受容体遮断作用は、口腔乾燥による食塊形成への悪影響や食道筋への作用による嚥下抑制が考えられるが、一方で D_2 受容体遮断作用による錐体外路障害の軽減作用も有する。薬剤性嚥下障害を発見し、適切な薬剤を選択するためには、発症頻度とともに臨床経過や発症時期を把握することが極めて重要となる。そこで本研究では、まず薬剤性嚥下障害を惹起する可能性のある薬効群とその発症時期および患者属性との関係を検討する。さらに抗精神病薬について、受容体親和性と嚥下障害発症時期との関係について探索する。

【方法】1. 薬剤性嚥下障害の発症時期の実態調査：日本の有害事象報告データベース (Japanese Adverse Drug Event Report database : JADER) を用いて有害事象シグナルを検出し、薬剤性嚥下障害を惹起する可能性のある薬効群を抽出した。これらの薬効群の薬剤性嚥下障害の発症時期は、発症までの日数データから算出した。すべての症例の発症時期には信頼性工学で用いられるワイブル分布を適用し、形状パラメータ (β 値) を算出した。 β 値は時間経過に伴う有害事象のハザードの変化を表す。 $\beta < 1$ であったものを時間経過と共にハザードが減少する初期発症型、 $\beta > 1$ であった

ものを時間と共にハザードが増加する摩耗発症型、 $\beta = 0$ 付近のものを時間経過とは関連がない偶発発症型に分類した。また患者の性別、年齢別で嚥下障害発症時期の中央値を、ログランク検定を用いて比較した。

2. 抗精神病薬の受容体親和性と嚥下障害発症時期との関係：本研究では、ヒト受容体を用いた *in vitro* 試験のデータが報告されている 13 種類の抗精神病薬の K_i 値を用いた。各種受容体親和性から薬剤の特徴を把握するために、 K_i 値で主成分分析を行った。受容体親和性と嚥下障害発症時期との関係は、JADER から抗精神病薬を単剤で使用している患者を対象に、薬剤毎の K_i 値と発症時期の相関性で評価した。発症時期は薬剤毎の中央値とし、 K_i 値は逆数値とした。相関性の評価には各薬剤の症例数で重みをつけ、スピアマンの順位相関係数を用いた。

【結果】嚥下障害を惹起する可能性のある薬効群は、骨格筋弛緩薬、抗精神病薬、抗認知症薬、抗パーキンソン剤、抗うつ薬などの 11 薬効群であった。これらの薬効群すべての患者で β 値は 0.51 ($n=110$ 、嚥下障害発症時期中央値 29.5 日) であった。各薬効群の β 値は、骨格筋弛緩剤が 0.45 ($n=21$ 、8.0 日)、抗精神病薬が 0.50 ($n=48$ 、24.5 日)、抗認知症薬が 0.63 ($n=13$ 、33.0 日)、抗パーキンソン病薬が 0.41 ($n=5$ 、42.0 日) であった。抗精神病薬と抗うつ薬では 70 歳以上は 70 歳未満よりも発症時期が有意に早かった ($p=0.023$ 、 $p=0.0462$)。また、各薬剤の受容体親和性の基づく主成分分析の結果、 D_2 受容体と関連する位置にリスペリドン、ハロペリドールなど、 H_1 、 M_1 、 M_3 受容体と関連する位置にオランザピン・クロザピンなどが布置していた。抗精神病薬の受容体親和性と嚥下障害発症時期は、 D_2 受容体親和性と嚥下障害発症時期との間に負の相関 ($r=-0.7179$ ($p=0.0137$))、 H_1 、 M_1 、 M_3 受容体親和性と嚥下障害発症時期との間に正の相関が認められた ($r=0.7379$ ($p<0.0001$))、 $r=0.8163$ ($p=0.0374$)、 $r=0.7218$ ($p=0.0374$)。

【考察】薬剤性嚥下障害の発症パターンは、骨格筋弛緩薬、抗精神病薬、抗認知症薬、抗パーキンソン薬が初期発症型であり、発症時期中央値を目安に投与初期から嚥下障害が疑われる症状を観察することが重要と考える。抗精神病薬において、 D_2 受容体遮断作用が強いと発症時期が早く、 H_1 、 M_1 、 M_3 受容体遮断作用が強いと発症時期が遅くなると考えられる。

本研究では薬剤性嚥下障害を回避するために嚥下障害発症時期の調査、および抗精神病薬の受容体親和性と嚥下障害発症時期との関係を探索した。本研究の結果は、薬剤性嚥下障害に関して、予防・早期発見および薬剤選択に有益な情報になると考える。

(注) 2000 字程度でまとめること。